



بررسی اثر تزریق دفروکسامین بر رشد کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور

زهرا پور موحد^{۱*}، زهره کلانی^۲، طاهره سلیمی^۳، مرضیه کارگر^۴

۱،۳،۲- کارشناس ارشد آموزش پرستاری- مامایی شهید صدوقی یزد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

۴- کارشناس ارشد آموزش پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۱۱/۶

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۵/۱

چکیده

مقدمه: بتا تالاسمی یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن خونی در ایران است و افراد مبتلا جهت درمان به تزریق خون و تخلیه آهن نیاز دارند. تحقیقات بیانگر آن است که تخلیه آهن به طور منظم می‌تواند در جلوگیری از اختلال رشد کودکان تالاسمیک موثر باشد. هدف از انجام این مطالعه تعیین اثر تزریق دفروکسامین (تخلیه کننده آهن) بر رشد جسمی کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور بوده است.

روش بررسی: پژوهش حاضر مطالعه‌ای تحلیلی بوده که بر روی ۵۰۰ کودک مبتلا به تالاسمی ماژور مراجعه کننده به مراکز تزریق خون شیراز انجام شد و نمونه‌ها از طریق نمونه‌گیری تصادفی انتخاب شدند. از نمونه انتخاب شده تعداد بیمارانی که در پروتکل درمانی خود تزریق دفروکسامین داشته‌اند گروه مواجهه یافته و بیمارانی که تزریق دفروکسامین نداشته‌اند گروه مواجهه نیافته (کنترل) محسوب شده‌اند. ابزار گردآوری داده‌ها پرسشنامه بوده که از طریق مشاهده مستقیم و مصاحبه با والدین تکمیل گردید. سپس با استفاده از آزمون‌های آماری استنباطی (مجذور کای و آنالیز واریانس) و SPSS اطلاعات مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: نتایج حاکی از آن بود که ۶۲/۸ درصد بیماران به طور منظم دفروکسامین را تزریق می‌نمودند و بین میانگین قد، وزن و دور بازو ($P=0/01$) و میانگین دور سر ($P=0/02$) در دو گروه مورد بررسی تفاوت معنی‌دار آماری مشاهده گردید.

نتیجه‌گیری: تخلیه آهن به طور موثر توسط تزریق دفروکسامین در سال‌های اولیه زندگی یکی از راه‌های اصلی تأمین رشد جسمی کودکان تالاسمیک است و لازم است این درمان همراه با تزریق خون به طور منظم همراه باشد.

واژه‌های کلیدی: تزریق دفروکسامین، رشد جسمی، کودکان، تالاسمی ماژور

مقدمه

بتاتالاسمی یکی از بیماری‌های خونی ارثی است که در آن میزان تولید زنجیره‌های خاص در هموگلوبین کاهش می‌یابد (۱). و نیاز به تزریق خون مکرر سبب تجمع آهن در بدن می‌گردد (۲). امروزه با پیشرفت در درمان و مراقبت از کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور، طول عمر آنها افزایش یافته و تزریق خون به طور منظم در این بیماران عوارض کم خونی را کاهش داده و باعث تأمین رشد و تکامل در آنها گردیده است (۳).

متأسفانه تزریق خون به طور منظم منجر به تجمع آهن در بافت‌ها و ارگان‌های بدن و اختلال در عملکرد آنها می‌شود و در صورت عدم تخلیه آهن سبب مرگ در دهه دوم یا سوم زندگی بیمار می‌گردد (۴).

تخلیه آهن توسط دفروکسامین کیفیت زندگی بیماران را بهبود بخشیده و سبب افزایش طول عمر آنها و کاهش عوارض مسمومیت با آهن می‌شود (۵،۴).

دسفرال یا دفروکسامین مسیلات (Defroxamine Mesylate) به شکل پودر خشک سفید رنگ در ویال‌های ۵۰۰ میلی‌گرمی در دسترس است و برای آماده کردن آن ۵ میلی لیتر آب مقطر به آن اضافه می‌شود و به صورت زیر پوستی در طی ۱۲-۸ ساعت و ۶ روز در هفته تزریق می‌گردد. که بهتر است تزریق توسط پمپ دسفرال انجام شود (۶).

تزریق خون و تخلیه آهن اضافی بدن به طور منظم امکان افزایش طول عمر بیماران را تا دهه سوم و چهارم زندگی فراهم ساخته، به همین دلیل بررسی رشد و تکامل این افراد از مهمترین جنبه‌هایی است که باید مورد توجه قرار گیرد (۷). از طرف دیگر تحقیقات متعدد بیانگر آن است که در بیماران تالاسمیک مسمومیت با آهن باعث اختلال رشد و کوتاهی قد می‌گردد بنابراین بررسی اثرات مفید تخلیه آهن بر کودکانی که در سال‌های اولیه عمر دفروکسامین دریافت داشته‌اند حائز اهمیت است (۸-۱۱). Pemde و همکاران نیز در تحقیق خود به این نتیجه رسیدند که قد بیمارانی که سطح فریتین آنها بالاتر بوده از کودکانی که فریتین طبیعی داشته‌اند به طور معنی‌داری کوتاهتر بوده است و رشد جسمی با وضعیت تجمع آهن در بدن

ارتباط دارد (۱۲). مطالعه Karami و همکاران نیز بیانگر آن است که این بیماران دچار کمبود وزن بوده و پایش رشد در آنها الزامی است (۱۳). لذا طرح برنامه‌ای جهت پیگیری رشد این بیماران به عنوان شاخصی از نحوه درمان و اقدامی برای تنظیم برنامه‌ای جهت تسریع رشد بیماران از اهمیت خاصی برخوردار است.

روش بررسی

این پژوهش یک مطالعه تحلیلی بوده که بر روی کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور مراجعه کننده به مراکز تزریق خون شیراز انجام شده است. در این پژوهش کودکانی انتخاب شدند که تشخیص قطعی ابتلا آنها به تالاسمی ماژور توسط متخصص خون تأیید گردیده بود و به بیماری جسمی و روانی دیگری مبتلا نبودند. با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد و میزان دقت $d=0.035$ و شیوع از مطالعات قبلی تعداد ۵۰۰ نمونه از طریق نمونه‌گیری تصادفی مورد بررسی قرار گرفتند و بر اساس فرم اطلاعاتی تهیه شده قبل از تزریق خون، اطلاعات لازم جمع‌آوری گردید. ابزار گردآوری داده‌ها پرسشنامه بوده که از طریق مصاحبه با والدین، استفاده از پرونده و مشاهده مستقیم (اندازه‌گیری قد، وزن، دور بازو و دور سر) تکمیل گردید. پرسشنامه مذکور شامل اطلاعات دموگرافیک و مشخصات اندازه‌گیری قد و وزن بوده است. جهت اندازه‌گیری قد، دور بازو و دور سر از متر اندازه‌گیری پلاستیکی که با متر فلزی مقایسه شده و صحت اندازه‌های آن مورد تایید قرار گرفت استفاده شد و جهت اندازه‌گیری وزن از وزنه استاندارد استفاده شد. جهت تعیین دقت وزنه، توسط یک وزنه دو کیلویی استاندارد دقت آن مورد بررسی قرار گرفت. برای تعیین پایایی وزنه از طریق اندازه‌گیری‌های مستقل و مکرر عمل شده است، به عبارت دیگر پژوهشگر یک بیمار را چند بار با همان وزنه توزین نموده، در صورتی که اعداد حاصله مساوی بودند دلیل بر آن بوده که وزنه از پایایی لازم برخوردار بوده است. در این مطالعه در تمام موارد از یک وزنه و یک متر اندازه‌گیری استفاده شده است. اندازه‌گیری وزن در حالت ایستاده، بدون کفش و با

حداقل لباس قبل از تزریق خون انجام شده است. قد کودکان زیر دو سال به روش خوابیده اندازه گرفته شد به این صورت که کودک را بر روی سطح صافی به پشت خوابانده، بلندترین نقطه سر و پاشنه کودک را علامت‌گذاری نموده و سپس فاصله بین این دو نقطه اندازه‌گیری شد. اندازه دور بازو نیز مربوط به محیط میانی بالای بازو (Mid Upper Arm) بوده در حالی که بازوها در پهلو به طور آزادانه قرار گرفته و متر اندازه‌گیری به راحتی و بدون فشار محیط بازو را در بر گرفته بود. همچنین اندازه‌گیری دور سر مربوط به بزرگترین قطر سر بوده به طوری که متر اندازه‌گیری محیطی از سر را که شامل اندکی بالای ابروها، بالای لاله گوش و برجسته‌ترین قسمت پشت سر (اکسی پوت) بود در بر گرفته است.

به منظور تعیین اعتبار پرسشنامه از روش اعتبار محتوایی استفاده شد که با مطالعه کتب و نشریات علمی و راهنمایی صاحب نظران پرسشنامه مورد ارزیابی قرار گرفت. جهت تعیین پایایی پرسشنامه نیز از روش آزمون-بازآزمون استفاده گردید بدین ترتیب که پرسشنامه با ۱۰ کودک که دارای مشخصاتی همگون با نمونه پژوهش بودند، کنترل گردید و پس از اصلاحات لازم جهت انجام پژوهش به کار گرفته شد.

سپس با توجه به اهداف پژوهش اطلاعات کدگذاری و با استفاده از نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. جهت مقایسه رشد جسمی کودکان در دو گروه از آزمون‌های استنباطی مجذور کای و آنالیز واریانس استفاده گردید و نتایج با p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

در این مطالعه ۵۰۰ کودک مبتلا به تالاسمی ماژور مراجعه

کننده به مراکز تزریق خون شیراز مورد بررسی قرار گرفتند. در ۶۰/۲ درصد بیماران میزان متوسط هموگلوبین قبل از تزریق خون بین ۱۰-۸ گرم درصد میلی لیتر و در ۱۲ درصد آنها بیشتر از ۱۰ گرم درصد میلی لیتر بوده است. نتایج این بررسی نشان داد که میانگین قد بیماران تالاسمیک ۱۰۸/۸۳ سانتی متر، میانگین وزن آنها ۱۸/۱۹ کیلوگرم، میانگین دور بازو ۱۵/۷۴ سانتی متر و میانگین دور سر آنها ۵۱/۴۶ سانتی متر بوده است.

نتایج دیگر این پژوهش حاکی از آن بود که ۶۲/۸ درصد بیماران به طور منظم دفروکسامین تزریق می‌کردند و نکته قابل توجه آن است که درصد بالایی از بیماران (۳۷/۲ درصد) دفروکسامین را تزریق نمی‌کردند. در ۴۶/۸ درصد کودکانی که تزریق دفروکسامین داشته‌اند، سن شروع تزریق بین ۱-۳ سالگی بوده است. جداول (۱ و ۲) به منظور مقایسه میانگین قد، وزن، دور بازو و دور سر کودکان بیمار در گروه‌های مختلف سنی در دو گروه مورد بررسی تدوین گردیده است. نتایج آماری حاصله با استفاده از آزمون آنالیز واریانس نشانگر آن است که بین میانگین قد ($P=0/001$)، میانگین وزن ($P=0/001$)، میانگین دور بازو ($P=0/001$) و میانگین دور سر ($P=0/002$) در دو گروه مورد بررسی تفاوت معنی‌دار آماری وجود دارد. لازم به ذکر است که ۵۱/۲ درصد والدین کودکان بیمار با یکدیگر نسبت خویشاوندی داشته، ۱۲/۲ درصد آنها طحال برداری شده بودند که سن برداشتن طحال در ۴۲/۶ درصد بیماران بین ۷-۹ سالگی و در ۳۶ درصد آنها بین ۶-۴ سالگی بوده است. همچنین اکثریت خانواده‌ها (۶۱/۶ درصد) دارای یک فرزند بیمار بوده و ۲۷/۸ درصد آنها ۲ فرزند بیمار داشته‌اند.

جدول ۱: مقایسه میانگین وزن* و قد** کودکان در دو گروه مورد بررسی برحسب سن

سن	با تزریق دفروکسامین		بدون تزریق دفروکسامین	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
۱-۳	۴۵	۹	۲۹	۵/۸
۴-۶	۱۰۲	۲۰/۴	۶۱	۱۲/۲
۷-۹	۹۳	۱۸/۶	۴۷	۹/۴
۱۰-۱۲	۷۴	۱۴/۸	۴۹	۹/۸
جمع	۳۱۴	۶۲/۸	۱۸۶	۳۷/۲

*وزن برحسب کیلوگرم

$P=0/001$: مقایسه وزن

**قد بر حسب سانتی متر

$p=0/001$: مقایسه قد

جدول ۲: مقایسه میانگین دورسر و دور بازو* کودکان در دو گروه مورد بررسی برحسب سن

سن	بدون تزریق دفروکسامین				با تزریق دفروکسامین			
	تعداد	درصد	میانگین دوربازو	میانگین دورسر	تعداد	درصد	میانگین دوربازو	میانگین دورسر
۱-۳	۴۵	۹	۱۵/۰۶	۲۹	۵/۸	۴۸	۱۴/۱۰	
۴-۶	۱۰۲	۲۰/۴	۱۵/۵۷	۶۱	۱۲/۲	۵۱/۱۳	۱۵/۲۹	
۷-۹	۹۳	۱۸/۶	۱۶/۱۰	۴۷	۹/۴	۵۱/۸۸	۱۵/۵۷	
۱۰-۱۲	۷۴	۱۴/۸	۱۷/۳۹	۴۹	۹/۸	۵۳/۱۸	۱۶/۵۴	
جمع	۳۱۴	۶۲/۸	۱۶/۲۴	۱۸۶	۳۷/۲	۵۰/۸۱	۱۵/۲۳	

*دور سر و دور بازو بر حسب سانتی متر

P = ۰/۰۲ : مقایسه دور سر

P = ۰/۰۰۱ : مقایسه دور بازو

بحث و نتیجه گیری

تزریق خون همراه با تخلیه آهن سبب بهبود کیفیت زندگی در بیماران تالاسمیک می‌شود. یکی از اختلالات شایع اندوکراین در این بیماران عقب ماندگی رشد می‌باشد که با انجام درمان‌های مطلوب می‌توان رشد این کودکان را در حد امکان تأمین نمود.

در این پژوهش ۳۷/۲ درصد بیماران دفروکسامین را تزریق نمی‌کردند که این موضوع احتمالاً به دلیل عدم دسترسی بیماران به این دارو و عدم آگاهی نسبت به مزایای دفروکسامین بوده است. آگزال در این مورد بیان می‌دارد که بسیاری از بیماران به دلیل عدم دسترسی به دفروکسامین یا گران بودن آن دچار عوارض ناشی از تجمع آهن در بدن می‌شوند و حتی کشورهای پیشرفته نیز با این مشکل مواجه هستند (۶).

نتایج این پژوهش بیانگر آن است که درصد قابل توجهی از کودکان بیمار (۴۶/۸ درصد) که دفروکسامین تزریق می‌کردند سن شروع تزریق بین ۱-۳ سالگی بوده است. در تحقیق Karami و همکاران نیز مشخص گردید که حداقل سن شروع تزریق دفروکسامین ۲ سالگی بوده است (۱۳). Weintrob در اهمیت سن شروع تخلیه آهن بیان داشته است که دفع آهن بدن توسط دفروکسامین در سنین پایین راه اصلی تأمین رشد طبیعی و بلوغ در کودکان تالاسمیک است و این کودکان در صورتی رشد خوبی خواهند داشت که پس از چندین نوبت تزریق خون، با اندازه‌گیری فریتین سرم جهت

جلوگیری از عوارض آهن اضافی از داروهای تخلیه کننده آهن استفاده نمایند (۱۴).

نتایج این بررسی نشان داد که میانگین قد بیماران تالاسمیک ۱۰۸/۸۳ سانتی متر بوده است و بین میانگین قد کودکان در دو گروه مورد بررسی تفاوت معنی‌دار وجود دارد (P=۰/۰۰۱). Garcia Mayor اظهار می‌دارد که تخلیه آهن در صورتی که بطور موثر انجام پذیرد، اثرات مثبتی بر رشد قدی بیماران خواهد داشت (۷).

Maurer نیز در این رابطه بیان داشته است که در بیماران تالاسمیک مسمومیت با آهن باعث تأخیر در رشد قد بویژه در زمان بلوغ می‌گردد (۸). در پژوهش Najafipour نیز مشخص گردید که قد ۷۰٪ پسران و ۷۳٪ دختران مورد مطالعه کوتاه می‌باشد (۲). Pemde و همکاران نیز در تحقیق خود به این نتیجه رسیدند که قد بیمارانی که سطح فریتین آنها بالاتر بوده از کودکانی که فریتین طبیعی داشته‌اند به طور معنی‌داری کوتاهتر بوده است و رشد جسمی با وضعیت تجمع آهن در بدن ارتباط دارد (۱۲).

در این پژوهش مشخص گردید میانگین وزن بیماران ۱۸/۱۹ کیلوگرم بوده و بین میانگین وزن کودکان در دو گروه مورد بررسی تفاوت معنی‌دار آماری وجود دارد (P=۰/۰۰۱). اغلب کودکان تالاسمیک دچار کاهش وزن و عقب ماندگی رشد می‌باشند. احتمالاً به دلیل حساس شدن غدد داخلی نسبت به

آن از عهده پژوهشگر خارج بوده است. همچنین به علت آن که داروی دفروکسامین در منزل تزریق می‌گردد و به دلیل گران بودن بیماران معمولا کمتر از میزان لازم آن را دریافت می‌کنند، از طریق پرونده بیماران تا حدودی از میزان آن اطلاع حاصل شد ولی مقدار دقیق آن تحت کنترل نبود.

نتایج کلی حاصل از این مطالعه بیانگر آن است که بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور از همان سال‌های اولیه زندگی در معرض خطر اختلال رشد هستند که یکی از دلایل آن می‌تواند تجمع آهن در بدن باشد و برای تأمین رشد جسمی مطلوب‌تر در کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور لازم است تخلیه موثر آهن توسط دفروکسامین همراه با تزریق خون بطور منظم انجام گردد و روند رشد این کودکان در سال‌های آینده مورد بررسی و پیگیری قرار گیرد.

افزایش آهن بدن، عملکرد این غدد مختل می‌گردد و رشد این کودکان بتعویق می‌افتد (۱۳). همچنین با جلوگیری از افزایش غلظت آهن سرم و کاهش ذخیره آهن در بافت‌ها، رشد طبیعی و تکامل بلوغ در کودکان تالاسمیک تأمین می‌گردد (۱۴).

همچنین نتایج مقایسه میانگین دور بازو و دور سر بیانگر آن بود که بین میانگین دور بازو و دور سر در دو گروه تفاوت معنی‌دار آماری وجود داشته است (به ترتیب $P=0/001$ و $P=0/02$). به طور کلی نتایج این پژوهش موید آن است که تزریق خون همراه با تخلیه منظم آهن می‌تواند سبب تأمین رشد کودکان تالاسمیک گردد.

خصوصیات فردی کودکان و میزان دفروکسامین دریافتی از محدودیت‌های این پژوهش بودند. خصوصیات فردی متغیری ناخواسته است که تحت تاثیر وراثت و محیط قرار دارد و کنترل

References:

- 1- Weatherall DL, Clegg JB. *Thalassemia: a global public health problem*. Nat Med 1996; 2(8): 847-9.
- 2- Najafipour F. *Evaluation of endocrine disorders in patients with thalassemia major*. Int J Endocrinol Metabol 2008; 6(2): 104-13.
- 3- Fosburg M, Nathan DG. *Treatment of Cooley's anemia*. Blood 1990; 76: 435-44.
- 4- Giardini C. *Treatment of beta thalassaemia*. Curr Opin Hematol 1997; 4(2): 79-87.
- 5- Olivieri N, Brittenham GM. *Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia*. Blood 1997; 89: 739-61.
- 6- Agouzal M, Quyou A, Benchekroune K, Khattab M. *Characteristics of chelation therapy among beta-thalassemia patients in the North of Morocco*. Clin Rev Opinions 2010; 2(1): 001-007.
- 7- Garcia Mayor RV, Androde Olivie A, Fernandez Catalina P, Castro M, Rego Iraeta A, Reparaz A. *Linear growth in thalassemic children treated with intensive chelation therapy a longitudinal*. Hormone Res 1993; 40(5-6): 189-93.
- 8- Maurer HS. *A prospective evaluation of iron chelation therapy in children with severe B-thalassemia*. Am J Diseases Children 1988; 142(3): 287-92.
- 9- Li CK, Luk CW, Ling SC, Chik Kw, Yuen HL, Li CK, et al. *Morbidity and mortality patterns of thalassemia major patients in Hong Kong: retrospective study*. Hong Kong Med J 2002; 8(4): 255-60
- 10- Najafipour F, Aliasgarzadeh A, Aghamohamadzadeh N, Bahrami A, Mobasri M, Niafar M, et al. *A cross-*

- sectional study of metabolic and endocrine complications in beta-thalassemia major*. Ann Saudi Med 2008; 28(5): 361-66.
- 11-Shiva S, Sarisorkhabi R. *Short stature in thalassemia major patients*. Uromieh Med Sci J 2009; 2: 125-31.[Persian]
- 12-Pemde HK, Chandra J, Gupta D, Singh V, Sharma R, Dutta AK. *Physical growth in children with transfusion-dependent thalassemia*. Pediatric Health, Medicine and Therapeutics 2011; 2: 13-19
- 13-Karami H, Kowsaryan M, Vahidshahi K, Karami H, Shahmohammadi S, Mahdavi M, et al. *Assessment of demographic, clinical and laboratory status of patients with thalassemia major and intermedia referred to thalassemia research center in Sari, Iran, during 2007-2009*. Pejouhandeh 2010; 15(4): 186-92. [Persian]
- 14-Bronspiegel-Weintrob N, Olivieri NF, Tyler B, Andrews DF, Freedman MH, Holland FJ. *Effects of age at the start of iron chelation therapy on gonadal function in B-thalassemia major*. N Engl J Med 1990; 323(11): 710-13.

Investigating the Effects of Defroxamine Injection on Physical Growth in Children with Thalassemia Major

Pourmovahed Z(MSc)^{*1}, Kalani Z(MSc)², Salimi T(MSc)³, Kargar M(MSc)⁴

^{1,2,3}*Department of Nursing, Shahid Sadoughi Univerisity of Medical Sciences, Yazd, Iran*

⁴*Department of Nursing Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran*

Received: 23 Jul 2011

Accepted: 26 Jan 2012

Abstract

Introduction: Thalassemia major is one of the most common chronic blood disorders that is characterized by reduced or lack of production of one or more globin chains. Treatment with transfusion programs, chelating therapy has considerably prolonged survival in thalassemic patients. Studies have demonstrated that chelation therapy regularly can prevent from disorders in growth of thalassemic children. This study intended to determine the effect of defroxamine injection on physical growth in children with Thalassemia major.

Methods: This is a descriptive-analytical investigation in which 500 children with thalassemia major were enrolled by using systematic random sampling. The patients were the ones who attended to Shiraz transfusion centers and were divided into two groups of defroxamine group who had defroxamine injection before and the control group in which the patients did not receive any defroxamine injection. Data were collected by measuring the height, weight, arm and head circumference and interviewing with parents of children. SPSS software was utilized to analyze the data through inferred statistic tests(chi-square and variance analysis).

Results: The results indicated that 62.8 percent of patients have regular defroxamine injection. There was a significant difference between two groups in regard to the mean height, weight and arm circumference($P=0.001$) and head circumference($P=0.02$).

Conclusion: The study findings demonstrated that chelation therapy will be effective in promoting the physical growth of children with Thalassemia major specially during the first years of life. It is recommended that patients receive regular blood transfusion with chelation therapy.

Keywords: Defroxamine Injection; Physical Growth; Children; Thalassemia Major

This paper should be cited as:

Pourmovahed Z, Kalani Z, Salimi T, Kargar M. *Investigating the effects of defroxamine injection on physical growth in children with thalassemia major*. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2012; 20(2): 194-200.

****Corresponding author: Tel: +98 351 8241751, Email: movahed446@yahoo.com***